

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/FR05/000739

International filing date: 29 March 2005 (29.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: FR
Number: 0403450
Filing date: 01 April 2004 (01.04.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 13 June 2005 (13.06.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 12 AVR. 2005

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr





26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

☎ **0 825 83 85 87**
0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

Réservé à l'INPI

1er dépôt

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*04

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 @ W / 191203

REMISE DES PIÈCES

DATE

LIEU

1 AVRIL 2004

N° D'ENREGISTREMENT

75 INPI PARIS B

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

0403450

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE

PAR L'INPI

01 AVR. 2004

Vos références pour ce dossier

(facultatif) **241279 D22113 ISM**

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Cabinet REGIMBEAU
20, rue de Chazelles
75847 PARIS CEDEX 17
FRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale

N°

Date

ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

Transformation d'une demande de

brevet européen *Demande de brevet initiale*

N°

Date

3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

PROCEDE DE PREPARATION D'UN COMPOSE D'INCLUSION SOLUBLE DE SUBSTANCES ACTIVES DANS
UNE MOLECULE HOTE AVEC L'AIDE D'UN AGENT D'INTERACTION PAR FLUIDE SUPERCRITIQUE

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE

LA DATE DE DÉPÔT D'UNE

DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)

☒ Personne morale

☐ Personne physique

Nom
ou dénomination sociale

PIERRE FABRE MEDICAMENT

Prénoms

Forme juridique

N° SIREN

SOCIETE ANONYME

Code APE-NAF

326118502

Domicile
ou
siège

Rue

**45, place Abel Gance 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT
FRANCE**

Code postal et ville

Pays

FRANCE

Française

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

☐ S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Remplir impérativement la 2^{ème} page

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES
DATE

LIEU

1 AVRIL 2004


N° D'ENREGISTREMENT

75 INPI PARIS B

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

0403450

DB 540 W / 191203

6 MANDATAIRE (s'il y a lieu)		241279 D22113ISM	
Nom			
Prénom			
Cabinet ou Société		Cabinet REGIMBEAU	
Nationalité			
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	20, rue de Chazelles	
	Code postal et ville	75847 PARIS CEDEX 17	
	Pays		
N° de téléphone (facultatif)		01 44 29 35 00	
N° de télécopie (facultatif)		01 44 29 35 99	
Adresse électronique (facultatif)		info@regimbeau.fr	
7 INVENTEUR (S)		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques	
Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat		<input checked="" type="checkbox"/>	
ou établissement différé		<input type="checkbox"/>	
		Choix à faire obligatoirement au dépôt (cf. Notice explicative Rubrique 8)	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques	
		<input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence) : AG	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences	
Le support électronique de données est joint		<input type="checkbox"/>	
La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI	
 92-1001			

La présente invention concerne un procédé de préparation de composés d'inclusion
5 solubles par la technologie des fluides denses sous pression, en particulier celle du CO_2 .

De nombreuses substances actives, notamment d'intérêt dans le domaine
pharmaceutique, présentent une très faible solubilité dans l'eau et par voie de
10 conséquence dans les liquides biologiques. Ceci implique une faible biodisponibilité
de ces substances actives et une forte augmentation des doses administrées aux
patients pour atteindre l'objectif thérapeutique fixé et donc un accroissement des
possibles effets secondaires liés aux traitements médicaux.

15 Les propriétés pharmacocinétiques d'une substance donnée dépendent entre autres
de l'affinité de sa surface de contact pour le solvant considéré, à savoir l'eau dans le
cas du domaine pharmaceutique. Aussi, la formation de complexes moléculaires
composés d'une ou plusieurs substances actives et d'une ou plusieurs molécule
hôtes judicieusement choisi(es) pour sa (leur) forte solubilité dans les liquides
20 biologiques peut donc permettre d'accroître la dissolution de la ou des substances
actives dans les liquides biologiques.

Dans le domaine pharmaceutique, il existe un certain nombre de brevets et
publications relatifs à la formation de complexes à base de cyclodextrine, en
25 présence d'un agent d'interaction avec le complexe. Néanmoins, la plupart des
documents ne proposent pas de procédés industriels, mais plutôt l'étude de
l'amélioration de la solubilité d'un complexe substance active/cyclodextrine par le
biais de l'agent d'interaction avec le complexe. Il s'agit en effet d'une énumération
d'agents d'interaction avec le complexe testés pour un même principe actif, et des
30 résultats analytiques observés. Par ailleurs, il existe peu de documents proposant
une complexation en milieu supercritique.

Les documents décrivant des procédés de complexation avec une cyclodextrine par fluide supercritique sont les suivants :

Dans le but de fixer des molécules volatiles par inclusion, Kamihira M. et al (*J. of Fermentation and Bioengineering*, Vol. 69, N°6, 350-353, 1990) décrivent un
5 procédé d'extraction de composés aromatiques volatiles et de piégeage par inclusion dans les cyclodextrines. Le géraniol et l'huile de moutarde sont ainsi extraits par un fluide sous pression, puis vaporisés en mode dynamique dans un second réacteur contenant des cyclodextrines. L'influence des différents paramètres
10 est étudiée par mesure du taux d'inclusion des composés aromatiques dans les cyclodextrines. Toutefois, l'étape d'inclusion est réalisée en mode dynamique et non statique. Par ailleurs, l'application revendiquée par les auteurs est toute autre puisqu'il s'agit de fixation de molécules volatiles par inclusion. Enfin, ce procédé n'est pas mis en œuvre avec des fluides supercritiques, mais avec des gaz sous
15 pression.

Van Hees et al. (*Pharmaceutical Research*, Vol. 16, N° 12, 1999) décrivent dans leur publication un procédé d'inclusion de Piroxicam commercial dans les β -cyclodextrines par CO₂ supercritique. Le Piroxicam étant un anti-inflammatoire non-stéroïdien peu soluble dans l'eau, son inclusion dans les β -cyclodextrines doit
20 permettre d'augmenter sa solubilité dans l'eau. Le procédé consiste à placer un mélange de Piroxicam et de β -cyclodextrines (ratio molaire 1/2,5) dans un autoclave pressurisé, laissé en mode statique. Après dépressurisation le mélange obtenu est broyé et homogénéisé. Le pH du complexe formé est ajusté à 10 par ajout de NH₄OH à une solution aqueuse comprenant le complexe. Le complexe est
25 ensuite séché avant caractérisation par :

- DSC (Differential Scanning Calorimetry)
- Technique de la solubilité différentielle
- Méthodes spectroscopiques.

Ces analyses permettent de conclure quant au taux de complexation du Piroxicam
30 avec la β -cyclodextrine. Il n'est pas mentionné l'importance d'un agent d'interaction avec le complexe sur la dissolution du complexe ainsi obtenu. Par

ailleurs aucun agent de diffusion n'est utilisé dans l'étape de formation du complexe par CO₂ supercritique en mode statique.

La demande de brevet WO 03/043604 décrit un procédé de préparation de complexe moléculaire de substance active dans des molécules hôtes. Le procédé
5 met en œuvre une étape de diffusion moléculaire par mise en contact en mode statique, d'un fluide dense sous pression en présence éventuelle d'un agent de diffusion : l'eau.

Toutefois cette étape est suivie par une étape obligatoire de lavage par CO₂ supercritique. De plus aucun agent d'interaction avec le complexe n'est utilisé.

10

Différents documents font part de l'amélioration de la solubilité d'une substance active par addition d'agent d'interaction avec le complexe (Redenti, E. et al., *J. of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 89, 1-8, 2000). La solubilité de la substance active seule, de la substance active en présence de l'agent d'interaction avec le complexe,
15 du complexe binaire substance active/cyclodextrine et enfin du complexe ternaire substance active/cyclodextrine/agent d'interaction avec le complexe sont étudiés. Toutefois aucun des procédés décrits n'utilise du CO₂ supercritique, ni en particulier une étape de diffusion moléculaire en mode statique en utilisant un agent de diffusion. En outre, l'agent d'interaction avec le complexe est ajouté lors de
20 l'étape de formation du complexe et non après.

Ainsi, Buvári-Barcza et al. (*J. of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, Vol. 42, 209-212, 2002) étudient la solubilité des complexes acide benzoïque/β-cyclodextrine et benzène/β-cyclodextrine en présence d'acide acétique. La solubilité du complexe benzène/β-cyclodextrine est indépendante de la
25 concentration en acide acétique alors que celle du complexe acide benzoïque/β-cyclodextrine croît avec la concentration en acide acétique. L'interprétation des auteurs est la suivante : dans le complexe ternaire molécule /β-cyclodextrine/acide acétique, les liaisons hydrogène potentielles entre la molécule et la cavité intérieure de la cyclodextrine sont promoteurs d'autres interactions à l'extérieur de la
30 cyclodextrine.

De même, Mura et al. (*J. of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, Vol. 39, 131-138, **2001**) mesurent la solubilité de l'éconazole en présence de cyclodextrines (α -, β -, γ -, hydroxypropyl- β -cyclodextrines) et d'hydroxyacides (acides tartarique, citrique, gluconique, malique et lactique). Les complexes ternaires sont préparés par mélange physique ou broyage des 3 composés, co-évaporation ou lyophilisation d'une solution contenant les 3 composés. La formation de complexe ternaire est suivie par DSC. Seul la lyophilisation permet d'obtenir un profil DSC ne présentant plus le pic de fusion de l'éconazole.

Les auteurs concluent à l'effet synergique observé dans le complexe ternaire, puisque les solubilités observées sont jusqu'à 20 fois plus élevées que celle d'un complexe binaire éconazole/cyclodextrine.

Les mêmes auteurs (*Int. J. of Pharmaceutics*, Vol.260, 293-302, **2003**) ont également étudié les complexes ternaires du type naproxen/hydroxypropyl- β -cyclodextrine/acide aminé. Les complexes cités sont préparés soit par co-broyage, soit par co-évaporation d'une solution eau/éthanol contenant les 3 composés.

Piel et al. , (*J. of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 86-4, 475-480, **1997**) présentent une étude de solubilité d'un complexe nimesulide/L-Lysine/ β -ou γ -cyclodextrine obtenu par spray-drying ou évaporation. La solubilité du complexe ternaire est, selon le pH de la solution, jusqu'à 3600 fois plus importante que le nimesulide seul. Là encore, les auteurs parlent d'un effet synergique de la cyclodextrine et de la L-Lysine.

Fenivesy et al. (*Proceedings of the 7th international cyclodextrins symposium*, 414-418, **1994**) s'intéressent à la complexation des substances actives terféndine, dompéridone et astémizole avec l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine en présence d'hydroxyacides.

Deux brevets (EP 0 991 407 et EP 1 018 340) décrivent la préparation de complexes ternaires substances actives/agent d'interaction avec le complexe/cyclodextrine. Les procédés mis en œuvre sont le malaxage (kneading), le séchage par pulvérisation (spray-drying), l'évaporation ou la lyophilisation. Le procédé consiste soit à préparer le complexe du sel de la substance active, soit à mettre en contact simultanément les 3 composés au cours du procédé.

Un brevet (EP0153998 A2) déposé par Chiesi et al. décrit la préparation de complexes de piroxicam et de bêta-cyclodextrine en présence notamment d'une solution ammoniacale.

- 5 Les deux seuls documents traitant de la préparation de complexe par CO₂ supercritique en présence d'agent d'interaction avec le complexe sont les suivants : En suivant la même méthode que celle décrite précédemment (*Pharmaceutical Research*, Vol. 16, N° 12, **1999**), Van Hees et al. (*Journal of inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, N° 44, p 271-274, **2002**) décrivent l'utilisation d'un
- 10 agent d'interaction avec le complexe, la L-lysine ou le trométamol, dans la préparation d'un complexe Piroxicam/ β -cyclodextrine par CO₂ supercritique.

L'utilisation de L-lysine ou de trométamol leur permet à la fois d'augmenter le taux d'inclusion du piroxicam dans la bêta-cyclodextrine et d'améliorer la dissolution du complexe formé.

- 15 La caractérisation s'effectue par :

- DSC (Differential Scanning Calorimetry)
- Technique de la solubilité différentielle
- Cinétique de dissolution en milieu tamponné

- Toutefois, cet agent d'interaction avec le complexe est ajouté dans l'étape de fabrication du complexe, c'est à dire dans l'étape de diffusion moléculaire par CO₂ supercritique en mode statique. De plus, aucun agent de diffusion n'est utilisé au cours de cette étape.
- 20

- V. Barillaro et al. (Proceeding of the 6th International Symposium on Supercritical Fluids, Versailles, p 1897-1902, **2003**) se sont davantage focalisés sur
- 25 l'amélioration que pouvait apporter l'ajout d'un agent acide d'interaction avec le complexe pour augmenter le taux d'inclusion du Miconazole dans des cyclodextrines. Différents agents d'interaction avec le complexe (acide malique, maléique, fumarique, citrique) ainsi que différentes cyclodextrines (bêta-cyclodextrine, HP- bêta-cyclodextrine, γ -cyclodextrine, HP- γ -cyclodextrine) ont été
- 30 utilisées.

Toutefois, l'étape d'inclusion est réalisée en mode dynamique et non statique. De plus l'agent d'interaction avec le complexe est ajouté lors de cette étape d'inclusion et non après.

5 Dans les deux documents citées ci-dessus, il est donc important de noter que la complexation par fluides supercritiques est effectuée sur le mélange ternaire substance active/agent d'interaction avec le complexe/cyclodextrine.

10 Or les inventeurs ont découverts de façon surprenante que la séparation des étapes de complexation et d'ajout de l'agent d'interaction avec le complexe permet d'améliorer sensiblement les propriétés physico-chimiques du complexe ainsi obtenu.

L'objectif est d'améliorer la dissolution *in vivo* d'une substance active insoluble dans l'eau, et ce, en incluant la substance active dans un support poreux soluble puis en modifiant les propriétés physico-chimiques du système ainsi formé.

15

La présente invention concerne donc un procédé de préparation d'un composé d'inclusion soluble comprenant une ou plusieurs substances actives peu soluble dans un milieu aqueux incluses dans une ou plusieurs molécules hôtes, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes:

- 20 a. mise en contact d'une ou plusieurs substances actives avec une ou plusieurs molécules hôtes,
- b. mise en œuvre d'une étape de diffusion moléculaire par mise en contact, en mode statique, d'un fluide dense sous pression avec le mélange obtenu à l'étape (a) en présence d'un ou plusieurs agents de
- 25 diffusion,
- c. récupération du complexe moléculaire substance active – molécule hôte ainsi formé,
- d. mise en œuvre d'une étape qui consiste à ajouter et mélanger un agent d'interaction avec le complexe au complexe moléculaire
- 30 substance active – molécule hôte
- e. récupération du composé d'inclusion soluble ainsi formé.

Dans le procédé selon la présente invention, il n'y a pas d'étape de lavage par CO₂ supercritique entre les étapes (c) et (d).

Dans un autre mode de réalisation avantageux, l'étape (e) est suivie par une étape (f) de séchage du composé d'interaction soluble, avantageusement entre 60°C et 80°C et de façon avantageuse pendant une nuit.

Le procédé est ainsi constitué par l'enchaînement de deux phases qui sont :

- la formation d'un complexe d'inclusion entre une substance active et une molécule hôte en milieu supercritique (étapes (a), (b) et (c))
- 10 - la « fixation » de manière non-covalente d'un agent d'interaction avec le complexe sur le complexe obtenu, afin notamment d'améliorer ses propriétés physico-chimiques (étapes (d) et (e)).

L'invention décrit donc un procédé en cinq étapes.

- 15 • Les trois premières étapes dites de maturation, consistent essentiellement en une phase de diffusion moléculaire en milieu dense sous pression, et notamment supercritique permettant d'inclure des substances actives dans des molécules hôtes, notamment des cyclodextrines. L'objectif recherché au cours de cette phase de diffusion est de former des complexes d'inclusion entre des substances actives et la molécule hôte.

Par « complexe d'inclusion ou complexe moléculaire » on entend au sens de la présente invention tout complexe associant de manière non-covalente la substance active et la molécule hôte. Avantageusement, il s'agit du complexe issu de l'étape (b) du procédé selon la présente invention.

- 25 Par « composé d'inclusion soluble » on entend au sens de la présente invention toute entité formée par l'association de l'agent d'interaction avec le complexe d'une part et du complexe moléculaire d'autre part. Avantageusement, il s'agit du produit final obtenu par le procédé selon la présente invention.

Par « agent d'interaction avec le complexe », on entend au sens de la présente invention tout agent organique ou minéral améliorant les propriétés physico-chimiques, en particulier les propriétés de solubilisation en milieu aqueux, du complexe moléculaire par interactions sans liaisons covalentes avec la substance

active incluse dans la molécule hôte ou directement avec le complexe moléculaire. Avantageusement l'agent d'interaction avec le complexe est un tensioactif par exemple le lauryl sulfate de sodium ou Tween, un acide ou une base. Avantageusement, il s'agit d'un acide ou d'une base. Le choix d'un agent acide ou
5 basique dépendra de la nature acide ou basique de la substance active. Ainsi, préférentiellement, un agent acide sera utilisé avec un complexe moléculaire contenant une substance active basique et un agent basique avec un complexe moléculaire contenant une substance active acide.

De façon avantageuse, l'agent d'interaction avec le complexe est choisi parmi un
10 acide aminé, un acide carboxylique, un acétate, un carboxylate, une amine ou l'ammoniaque, avantageusement sous forme de solution ammoniacal à 28 %. De façon encore plus avantageuse, il est choisit parmi l'acide acétique, l'acide tartarique, l'acide citrique, l'acide gluconique, l'acide malique, l'acide lactique, l'acide maléique, l'acide fumarique, la L-Lysine, la L-valine, la L-iso-leucine, la L-
15 arginine ou l'ammoniaque.

Par «fluide dense sous pression», on entend au sens de la présente invention tout fluide utilisé à une température ou une pression supérieure à leur valeur critique. Avantageusement il s'agit du CO₂ pur ou en mélange avec un solvant organique classiquement utilisé par l'homme du métier.

20 Par « substance active peu soluble dans un milieu aqueux », on entend au sens de la présente invention toute substance active peu ou pas soluble dans un milieu aqueux et ayant en particulier une solubilité inférieure à au moins 20 µg/ml. En particulier il peut s'agir d'un actif pharmaceutique, (on peut citer à titre d'exemple les analgésiques, les antipyrétiques, l'aspirine et ses dérivés, les antibiotiques, les anti-
25 inflammatoires, les antiulcéreux, les antihypertenseurs, les neuroleptiques, les antidépresseurs, les oligonucléotides présentant une activité thérapeutique, les peptides présentant une activité thérapeutique et les protéines présentant une activité thérapeutique), cosmétique ou nutraceutique. Avantageusement il s'agit d'une substance active choisie dans le groupe comprenant les dérivés d'anilide, les dérivés
30 d'épipodophyllotoxine, le minoxidil, le piroxicam, l'acide valérique, l'acide octanoïque, l'acide laurique, l'acide stéarique, l'acide tiaprofénique, l'oméprazole, l'éconazole, le miconazole, le kétoconazole, l'astémizole, la cyclobenzaprine, la

nimésulide, l'ibuprofen, la terfénadine, le dompéridone, le naproxen et l'éflucimibe, avantageusement il s'agit du piroxicam.

Par « molécule hôte », on entend au sens de la présente invention toute substance apte à capter des substances actives. Avantageusement la molécule hôte est choisie
5 dans le groupe constitué par les polyoses et les oses, notamment les cyclodextrines et leur mélange. De façon avantageuse, il s'agit de la β -cyclodextrine, de la méthyl- β -cyclodextrine, de la γ -cyclodextrine ou de l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine. Avantageusement, il s'agit de la β -cyclodextrine.

Par « agent de diffusion », on entend au sens de la présente invention n'importe
10 quel solvant favorisant une interaction de la substance active avec la molécule hôte. Avantageusement, cet agent de diffusion est choisi dans le groupe constitué par les alcools, les cétones, les éthers, les esters et l'eau avec ou sans agent surfactant et leurs mélanges. De façon encore plus avantageuse, il s'agit de l'eau.

Par « mode statique » on entend au sens de la présente invention une réaction ou un
15 procédé dans lequel tous les réactifs sont mis simultanément en présence et où on laisse la réaction se dérouler. Par exemple, dans l'étape (b) de la présente invention, on met dans un autoclave la ou les substance(s) active(s), de l'eau et du CO_2 supercritique et on laisse réagir pendant plusieurs heures. La masse de produit n'évolue pas durant la réaction. A l'inverse, en mode dynamique, les réactifs sont
20 apportés au fur et à mesure de l'évolution de la réaction ou de la production. Souvent dans le cadre d'un mode dynamique, il y a circulation d'un fluide ou agitation. La masse de produit évolue durant la production.

Lors de l'étape (a) la substance active et la molécule hôte sont introduites sous forme solide ou liquide dans un récipient dans lequel lors de l'étape (b) est injecté le
25 fluide dense sous pression et l'agent de diffusion dans des proportions judicieusement choisies. Les conditions de pression et de température ainsi que la durée du traitement sont définies, par toute méthode appropriée, en fonction de la nature de la ou des substances actives et du ou des molécules hôtes.

De façon avantageuse, l'étape (b) de diffusion moléculaire du procédé selon la
30 présente invention est réalisée sous agitation.

L'agent de diffusion peut être ajouté en continu ou en discontinu dans une quantité comprise entre 1 et 50% en masse, de préférence entre 10 et 25% en masse.

Le temps nécessaire à la diffusion moléculaire de l'étape (b) est déterminé par toute méthode appropriée. Cette étape (b) peut être réitérée autant de fois que souhaitée pour obtenir une vitesse de dissolution satisfaisante. Avantageusement, l'étape (b) dure entre environ 1 et 16 heures.

- 5 Les conditions de pression et de température de l'étape (b) sont choisies de façon à favoriser la diffusion moléculaire. Avantageusement la pression du fluide supercritique est comprise entre 0,5 MPa et 50 MPa et la température entre 0 et 200°C.

Avantageusement l'étape (b) du procédé selon la présente invention est mise en
10 œuvre dans un réacteur fermé, en particulier un autoclave.

Le procédé peut être mis en oeuvre en batch ou en continu. De façon avantageuse le procédé selon la présente invention est réalisé en batch.

- Les deux dernières étapes ((d) et (e)) consistent à ajouter et mélanger un agent
15 d'interaction avec le complexe au complexe substance active – molécule hôte. Cet agent d'interaction avec le complexe interagit selon deux hypothèses plausibles : interactions fortes avec la substance active incluse dans la molécule hôte lors des étapes précédente, et/ou interactions fortes avec le complexe précédemment formé.

- 20 Ceci permet d'améliorer principalement les propriétés de dissolution du complexe dans les liquides biologiques, et notamment l'eau et/éventuellement d'augmenter le taux d'inclusion de la substance active dans la molécule hôte.

L'amélioration des propriétés physico-chimiques, notamment en terme de dissolution du système formé peut avoir pour origine

- 25 - Une interaction non covalente de l'agent d'interaction avec le complexe avec la substance active, la molécule hôte ou les deux (complexation, salification...).
- Une variation locale du pH du milieu de dissolution
 - L'obtention d'un système présentant un eutectique
 - Une modification de l'interface entre le système et son milieu de dissolution
- 30 (effet surfactant, changement granulométrie)

Avantageusement, l'étape (d) du procédé est mise en œuvre en milieu semi-solide, le complexe n'étant pas dissous dans un milieu aqueux avant l'ajout de l'agent

d'interaction avec le complexe. Cet agent va donc simplement humidifier le complexe ou former une pâte avec le complexe. Avantageusement, l'étape (d) est réalisée sous agitation.

- 5 Avantageusement, l'étape (b) du procédé selon la présente invention est mis en œuvre dans un réacteur fermé éventuellement agité, alimenté par le fluide dense et la solution de substance active le cas échéant, en continu.

- 10 La présente invention concerne également un composé d'inclusion soluble comprenant une ou plusieurs substances actives peu soluble dans un milieu aqueux incluses dans une ou plusieurs molécules hôtes, susceptible d'être obtenu par le procédé selon la présente invention.

- Avantageusement le taux d'inclusion de la substance active dans le composé d'inclusion soluble selon la présente invention est supérieur à 95% calculé par
15 analyse DSC telle que décrite ci-après.

Les exemples suivants sont donnés à titre indicatif non limitatif.

- 20 Les différents exemples proposés ont été réalisés avec du piroxicam comme substance active, la bêta cyclodextrine comme molécule hôte, l'ammoniaque comme agent d'interaction avec le complexe et l'eau comme agent de diffusion.

Analyse :

- 25 Le taux d'inclusion de la substance active dans la molécule hôte est évalué par analyse thermique différentielle (DSC).

Dans le cadre d'une DSC, on applique une rampe de température sous flux d'azote au produit à tester, à l'aide d'un appareil DSC 7 Perkin Elmer.

- 30 Le rendement de complexation est évalué par mesure de la réduction (ou disparition) du pic thermique relatif à la fusion du principe actif « resté libre » sous forme cristalline.

Pour mesurer les propriétés de dissolution de la poudre, on dissout l'équivalent de 4g de piroxicam dans une solution aqueuse, à 37°C. Au bout de 15 min, on effectue un prélèvement, puis on mesure par HPLC la quantité de piroxicam dissoute, le résultat est exprimé en grammes de piroxicam dissous par litre d'eau.

5

Selon cette méthode la solubilité du piroxicam pur dans l'eau est inférieure à 0,2 g/l.

Exemple 1 : Résultats obtenus en utilisant le procédé selon la présente invention

10

8 grammes de piroxicam, 76 grammes de béta-cyclodextrine, 25,2 g d'eau sont mélangés et introduits dans un réacteur de deux litres. Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 200 bar et sous une température de 150°C. L'ensemble est maintenu dans ces conditions opératoires pendant une durée de deux heures.

15

Après l'étape dite de maturation, une partie de la poudre collectée (12 g) est mélangée à 2,11 g d'une solution ammoniacale à 28%, puis placée dans une étuve ventilée à 60°C, durant une nuit.

20

L'analyse DSC révèle un taux d'inclusion du piroxicam dans la cyclodextrine de 99%, la dissolution du piroxicam est de 3,019 g/l.

Exemple comparatif 2 : Résultats obtenus après l'étape de maturation sans ajout d'agent d'interaction avec le complexe

25

4 grammes de piroxicam, 38 grammes de béta-cyclodextrine, 8,95 grammes d'eau sont mélangés et introduits dans un réacteur de deux litres. Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 150 bar et sous une température de 150°C. L'ensemble est maintenu dans ces conditions opératoires pendant une durée de deux heures.

30

Après détente du milieu une partie de la poudre collectée est placée dans une étuve ventilée à 60°C, durant une nuit. L'analyse DSC révèle un taux d'inclusion du

piroxicam dans la cyclodextrine de 80 %, la dissolution du piroxicam est de 0,246 g/l.

Exemple comparatif 3 : Résultats obtenus si l'agent d'interaction avec le complexe est présent au cours de l'étape de maturation (b)

5 2 g de piroxicam, 19 g de bêta-cyclodextrine, 3,75 g d'eau et 1,5 g de solution ammoniacale à 28% sont mélangés et introduits dans un réacteur de deux litres. Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 200 bar et sous une température de 160°C. L'ensemble est maintenu dans ces
10 conditions opératoires pendant une durée de deux heures.

Après détente du milieu, la poudre collectée est placée dans une étuve ventilée à 60°C, durant une nuit. L'analyse DSC révèle un taux d'inclusion du piroxicam dans la cyclodextrine de 50 %, la dissolution du piroxicam est de 1,075g/l.

15

Exemple comparatif 4 : Résultats obtenus si l'on tente de fixer l'agent d'interaction à la molécule hôte avant l'étape de maturation (b)

19 g de bêta-cyclodextrine et 2,11 g de solution ammoniacale à 28% et 3,15 g
20 d'eau purifié sont mélangés et placés dans une étuve ventilée à 60°C, durant une nuit. On ajoute ensuite 2 g de piroxicam et 6,57 g d'eau. Le mélange est ensuite introduit dans un réacteur de deux litres. Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 200 bar et sous une température de 160°C. L'ensemble est maintenu dans ces conditions opératoires pendant une durée
25 de deux heures.

L'analyse DSC révèle un taux d'inclusion du piroxicam dans la cyclodextrine de 92 %, la dissolution du piroxicam est de 0,227g/l.

Exemple comparatif 5 : Résultats obtenus si l'on tente de fixer l'agent d'interaction à la substance active avant l'étape de maturation (b)

- 5 2 g de piroxicam et 2 g de solution ammoniacale à 28% sont mélangés et placés dans une étuve ventilée à 60°C, durant une nuit. On ajoute ensuite 14,3 g de bêta-cyclodextrine et 3,3 g d'eau. Le mélange est ensuite introduit dans un réacteur de deux litres. Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 150 bar et sous une température de 150°C. L'ensemble est
10 maintenu dans ces conditions opératoires pendant une durée de deux heures. L'analyse DSC révèle un taux d'inclusion du piroxicam dans la cyclodextrine de 56 %, la dissolution du piroxicam est de 1,370g/l.

Exemple 6 : Résultats en utilisant le procédé selon la présente invention sur des
15 **lots de taille semi-industrielle : 12,5 kg**

- 1,1 kg de piroxicam, 10,6 kg de bêta-cyclodextrine, 1,3 kg d'eau sont mélangés et introduits dans un réacteur de 50 litres. Le dioxyde de carbone est par la suite introduit dans le réacteur sous une pression de 150 bar et sous une température de
20 100°C. L'ensemble est maintenu dans ces conditions opératoires pendant une durée de deux heures.

Une partie de la poudre est placée dans une étuve à 80°C pendant une nuit.

L'analyse DSC révèle un taux d'inclusion du piroxicam dans la cyclodextrine de 89 %, la dissolution du piroxicam est de 1,937g/l.

25

La poudre collectée (12,6 kg) est mélangée à 2,6 kg d'une solution ammoniacale à 28%, puis placée dans une étuve ventilée à 60°C.

L'analyse DSC révèle un taux d'inclusion du piroxicam dans la cyclodextrine de 100 %, la dissolution du piroxicam est largement supérieure à 3 g/l.

30

Résumé des résultats obtenus

Le tableau 1 ci-dessous rassemble les résultats des différents exemples indiqués ci-dessus et permet de constater la valeur ajoutée du procédé selon la présente invention.

Tableau 1 :

Procédé / Matières	/	Ex.1	Ex.	Ex.	Ex.	Ex.	Ex. 6
Matières engagées :			Comp.	Comp.	Comp.	Comp.	
			2	3	4	5	
<ul style="list-style-type: none"> • Piroxicam 	X	X	X	X	X		X
<ul style="list-style-type: none"> • Piroxicam préalablement mélangé avec l'agent d'interaction avec le complexe 						X	
<ul style="list-style-type: none"> • β-cyclodextrine 		X	X	X		X	X
<ul style="list-style-type: none"> • β-cyclodextrine préalablement mélangé avec l'agent d'interaction avec le complexe 					X		
1 ^{ère} phase : Complexation en milieu CO ₂ supercritique		X	X		X	X	X
2 ^{ème} phase : ajout de l'agent d'interaction avec le complexe		X					X
1 seule phase : Complexation avec l'agent d'interaction avec le complexe en milieu CO ₂ supercritique				X			
Taux de complexation (DSC)	/	99%	80%	50%	92%	56%	100%
Dissolution (g/l)	< 0,2	3,02	0,25	1,07	0,23	1,37	>> 3

Revendications

- 5 1. Procédé de préparation d'un composé d'inclusion soluble comprenant une ou plusieurs substances actives peu soluble dans un milieu aqueux incluses dans une ou plusieurs molécules hôtes, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes:
- 10 a. mise en contact d'une ou plusieurs substances actives avec une ou plusieurs molécules hôtes,
- b. mise en œuvre d'une étape de diffusion moléculaire par mise en contact, en mode statique, d'un fluide dense sous pression avec le mélange obtenu à l'étape (a) en présence d'un ou plusieurs agents de diffusion,
- 15 c. récupération du complexe moléculaire substance active – molécule hôte ainsi formé,
- d. mise en œuvre d'une étape qui consiste à ajouter et mélanger un agent d'interaction avec le complexe au complexe moléculaire substance active – molécules hôtes
- 20 e. récupération du composé d'inclusion soluble ainsi formé.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la molécule hôte est choisie dans le groupe constitué par les oses ou polyoses ou leur mélanges, de préférence parmi les cyclodextrines et leur mélange.
3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 2, caractérisé en ce
- 25 que l'agent d'interaction avec le complexe est un acide ou une base.
4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'agent d'interaction avec le complexe est un acide aminé, un acide carboxylique ou l'ammoniaque.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce
- 30 que le fluide dense sous pression est le dioxyde de carbone.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que la substance active est un actif pharmaceutique, de préférence choisi dans le groupe comprenant les analgésiques, les antipyrétiques, l'aspirine et ses dérivés, les antibiotiques, les anti-inflammatoires, les antiulcéreux, les antihypertenseurs, les neuroleptiques, les antidépresseurs, les oligonucléotides présentant une activité thérapeutique, les peptides présentant une activité thérapeutique et les protéines présentant une activité thérapeutique, un actif cosmétique ou nutraceutique.
7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que la substance active est choisie dans le groupe comprenant les dérivés d'anilide, les dérivés d'épipodophyllotoxine, le minoxidil, le piroxicam, l'acide valérique, l'acide octanoïque, l'acide laurique, l'acide stéarique, l'acide tiaprofénique, l'oméprazole, l'éconazole, le miconazole, le kétoconazole, l'astémizole, la cyclobenzaprine, la nimésulide, l'ibuprofen, la terfénadine, le dompéridone, le naproxen et l'éflucimibe, avantageusement il s'agit du piroxicam.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la pression du fluide dense est comprise entre 0,5 MPa et 50 MPa et la température entre 0 et 200°C.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'agent de diffusion est choisi dans le groupe constitué par les alcools, les cétones, les éthers, les esters et l'eau avec ou sans agent surfactant et leurs mélanges, avantageusement de l'eau.
10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'étape (b) de diffusion moléculaire est réalisée avec agitation.
11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'agent de diffusion est ajouté en continu ou en discontinu dans une quantité comprise entre 1 et 50 % en masse, de préférence entre 10 et 25 % en masse.
12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que l'étape (b) du procédé est mise en œuvre dans un réacteur fermé éventuellement agité, alimenté par le fluide dense et la solution de substance active le cas échéant, en continu.

13. Composé d'inclusion soluble comprenant une ou plusieurs substances actives peu soluble dans un milieu aqueux incluses dans une ou plusieurs molécules hôtes, caractérisés en ce qu'il est susceptible d'être obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12.
- 5 14. Composé selon la revendication 13 caractérisé en ce que son taux d'inclusion en substance active est supérieur à 95%.
15. Composé selon l'une quelconque des revendications 13 ou 14 caractérisé en ce que la substance active est le piroxicam et la molécule hôte est la bêta-cyclodextrine.



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11235*03

26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

 0 825 83 85 87

0,15 € TTC/mn

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

INV

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DS 113 @ W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		241279 D22113 ISM
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0403450
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
PROCÉDE DE PRÉPARATION D'UN COMPOSÉ D'INCLUSION SOLUBLE DE SUBSTANCES ACTIVES DANS UNE MOLECULE HÔTE AVEC L'AIDE D'UN AGENT D'INTERACTION PAR FLUIDE SUPERCRITIQUE		
LE(S) DEMANDEUR(S) :		
PIERRE FABRE MEDICAMENT : 45, Place Abel Gance, 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT FRANCE		
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :		
1	Nom	FREISS
	Prénoms	Bernard
Adresse	Rue	178, Chemin de la Fosse
	Code postal et ville	81100 CASTRES - FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
2	Nom	MARCIACQ
	Prénoms	Florence
Adresse	Rue	Lagrelle
	Code postal et ville	81600 BRENS - FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
3	Nom	LOCHARD
	Prénoms	Hubert
Adresse	Rue	23, rue Marcel Pagnol
	Code postal et ville	81000 ALBI - FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)		
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.		
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		
921163		



